

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-53976

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 271/10  
A 61 K 31/41  
31/44

識別記号

A E Q  
A B U

庁内整理番号

7166-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)3月9日

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全32頁)

⑭ 発明の名称 複素環式カルボン酸誘導体

⑮ 特 願 昭61-201875

⑯ 出 願 昭61(1986)8月29日

優先権主張 ⑰1985年8月31日⑱イギリス(GB)⑲8521697

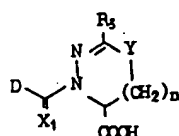
⑳ 発 明 者 ロジャー・チャールズ・ブラウン イギリス国レスターシャー州ロクバロウ、ゴースカバート、ダンカンウェイ8  
㉑ 発 明 者 デイビッド・ヒューム・ロビンソン イギリス国レスターシャー州シエブシエド、カントリーマーズウェイ11  
㉒ 出 願 人 ファイソンス・ビーエルシー イギリス国イプスウィッチ、プリンセスストリート、ファイソンハウス (番地なし)  
㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称 複素環式カルボン酸誘導体

2 特許請求の範囲

1) 式 (I)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミド、ただし上記式中、YはS、OまたはNR<sub>9</sub>であり、

nは0または1であり、

R<sub>9</sub>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキルであり、

R<sub>5</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>のシクロアルキル、CF<sub>3</sub>、SR<sub>10</sub>、1個またはそれ以上のS、OまたはN原子を含有する5または6員複素環式基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、フェニルまたはC<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>のフェニルアルキルでありそしてフェニル、

フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によっては更にフェニル基に融合されていてもよくそして複素環式基および任意のフェニル基は場合によってはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>のアルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、CF<sub>3</sub>、SR<sub>6</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>11</sub>またはヒドロキシによって置換されていてもよく、

R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>11</sub>は、同一または異なつていてもよくそれぞれ水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキルであり、

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、同一または異なつていてもよく、それぞれ水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキルまたはフェニルであり、

R<sub>10</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキルであり、

X<sub>1</sub>はSまたはOであり、そして

Dは2-16個の原子からなる鎖でありそして該鎖は基O=X<sub>1</sub>から2-6原子離れた位置に

0 または S 含有置換分を有するものとする。

2)  $X_1$  が 0 であり、

D が  $ZOHR-$  であり、

R が水素、 $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルまたは  $NH_2$  に  
よつて置換された  $C_1 \sim C_6$  のアルキルであり

Z が  $R_2CH(COOH)NH-$  または  $R_1SCH_2-$  であり、

$R_1$  が水素または  $R_6CO-$  であり、

$R_6$  が  $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルまたはフェニルであ  
りそして

$R_2$  が  $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルまたは  $C_7 \sim C_{12}$  のフェ  
ニルアルキルである前記特許請求の範囲第 1  
項記載の化合物。

3) Z が  $R_2CH(COOH)NH-$  でありそして  $R_5$  が  $C_1 \sim C_{10}$   
のアルキルまたは  $C_3 \sim C_{10}$  のシクロアルキルで  
ある前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

4) Z が  $R_2CH(COOH)NH-$  であり、

Y が S であり、

2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール -  
2 - (S) - カルボン酸および

これらの薬学的に許容し得る塩。

6) 3 - ( N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル  
- 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル )  
2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テ  
アジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸、

ベンジル 3 - ( N - ( 1 - (S) - エトキシカ  
ルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - ア  
ラニル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル -  
1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキ  
シレート、

ベンジル 3 - ( N - ( 1 - (S) - エトキシカ  
ルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - ア  
ラニル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル -  
1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキ  
シレート、

R がメチルまたはアミノブチルであり、

n が 0 であり、

$R_2$  が n - プロピルまたはフェニルエチルで  
あり、

$R_5$  が t - ブチルでありそして

すべての不斉炭素原子が S 配置にある前記特  
許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

5) 5 - t - ブチル - 3 - ( N - ( 1 - (S) - エ  
トキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル )  
- L - アラニル ) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4  
- テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸、

5 - t - ブチル - 3 - ( N<sup>2</sup> - ( 1 - (S) - カ  
ルボキシ - 3 - フェニルプロピル ) - L - リ  
シル ) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジ  
アゾール - 2 - (S) - カルボン酸および

5 - t - ブチル - 3 - ( N - ( 1 - (S) - エ  
トキシカルボニルブチル ) - L - アラニル ) -

3 - ( N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル  
- 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル )  
- 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 -  
テアジアゾール - 2 - (R) - カルボン酸、

2,3 - ジヒドロ - 3 - ( 3 - メルカプト -  
1 - オキソプロピル ) - 5 - フェニル - 1,3,4  
- テアジアゾール - 2 - カルボン酸、

エチル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オキ  
ソプロピル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニ  
ル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキ  
シレート、

5 - t - ブチル - 3 - ( N - ( 1 - (S) - エ  
トキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル )  
- L - アラニル ) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4  
- テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸、

ベンジル 5 - t - ブチル - 3 - ( N - ( 1  
- (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニル

ロピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ  
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボ  
キシレート、

ベンジル 5 -  $\epsilon$  - ブチル - 3 - { N - ( 1  
- (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロ  
ピル) - L - アラニル] - 2,3 - ジヒドロ  
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボ  
キシレート、

5 -  $\epsilon$  - ブチル - 3 - { N<sup>2</sup> - ( 1 - (S) - カ  
ルボキシ - 3 - フェニルプロピル) - L - リ  
シル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジ  
アゾール - 2 - (S) - カルボン酸、

ベンジル 3 - { N<sup>6</sup> - ベンジルオキシカルボ  
ニル - N<sup>2</sup> - ( 1 - (S) - ベンジルオキシカルボ  
ニル - 3 - フェニルプロピル) - L - リシル)  
- 5 -  $\epsilon$  - ブチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4  
- テアジアゾール - 2 - (R) - カルボキシレー

ラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジ  
アゾール - 2 - (S) - カルボキシレート、

3 - { N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル  
- 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル]  
- 2,3 - ジヒドロ - 5 - { 4 - (メチルチオ)  
フェニル] - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 -  
(S) - カルボン酸、

$\epsilon$  - ブチル 3 - { N - ( 1 - (S) - エトキシ  
カルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L -  
アラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - { 4 - (メ  
チルチオ)フェニル] - 1,3,4 - テアジアゾ  
ール - 2 - (S) - カルボキシレート、

2,3 - ジヒドロ - 3 - ( 3 - メルカプト -  
2 - (S) - メチル - 1 - オキソプロピル) - 5  
- フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 -  
(S) - カルボン酸、

ベンジル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 2 - (S)

ト、

ベンジル 3 - { N<sup>6</sup> - ベンジルオキシカルボ  
ニル - N<sup>2</sup> - ( 1 - (S) - ベンジルオキシカルボ  
ニル - 3 - フェニルプロピル) - L - リシル]  
- 5 -  $\epsilon$  - ブチル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4  
- テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレー  
ト、

5 -  $\epsilon$  - ブチル - 3 - { N - ( 1 - (S) - エ  
トキシカルボニルブチル) - L - アラニル]  
- 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール  
- 2 - (S) - カルボン酸、

ベンジル 5 -  $\epsilon$  - ブチル - 3 - { N - ( 1  
- (S) - エトキシカルボニルブチル) - L - ア  
ラニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジ  
アゾール - 2 - (R) - カルボキシレート、

ベンジル 5 -  $\epsilon$  - ブチル - 3 - { N - ( 1  
- (S) - エトキシカルボニルブチル) - L - ア

- メチル - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジ  
ヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾ  
ール - 2 - カルボキシレート、

2 - シクロヘキシル - 5,6 - ジヒドロ - 4  
- ( 3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル)  
- 4 H - 1,3,4 - テアジアジン - 5 - カルボ  
ン酸、

ベンジル 4 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オ  
キソプロピル) - 2 - シクロヘキシル - 5,6  
- ジヒドロ - 4 H - 1,3,4 - テアジアジン -  
5 - カルボキシレート、

2,3 - ジヒドロ - 3 - ( 3 - メルカプト -  
1 - オキソプロピル) - 5 - フェニル - 1,3,4  
- オキサジアゾール - 2 - カルボン酸、

エチル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オキ  
ソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニ  
ル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボ

キシレート、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

ベンジル3-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

ベンジル4-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-5,6-ジヒドロ-1-メチル-2-フェニル-4H-1,3,4-トリアジン-5-カルボキシレート、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

ボキシブチル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-シクロヘキシル-3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-(N-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(S)-カル

5-ε-ブチル-3-(N<sup>2</sup>-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リシル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸、

3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

3-(N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-(モルホリン-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸、

5-ε-ブチル-2,3-ジヒドロ-3-(3

-メルカプト-1-オキシプロピル)-1,3,4

-チアジアゾール-2-カルボン酸、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-メチルアミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-5-(2-メチルフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

5-(フラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カル

5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

エチル5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

5-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸、

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキシプロピル)-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸および

ボン酸、

エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキシプロピル)-5-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

ベンジル3-(3-アセチルチオ-1-オキシプロピル)-5-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

ベンジル3-(3-アセチルチオ-1-オキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(2-フェニルエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-(ナフタレン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキシレート、

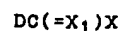
ベンジル3-(N-(1-(8)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル)-2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-(8)-カルボキシレート、

およびこれらの薬学的に許容し得る塩。

7) 高血圧症状の治療のための薬学的製剤の製造における前記特許請求の範囲第1項記載の式(I)の化合物の使用。

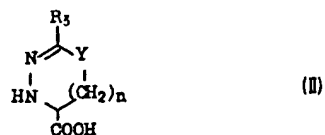
8Xa) 1種またはそれ以上のアミノまたはカルボン酸基が保護されている式(I)の化合物からの保護基の除去、

(b) 式(III)



(III)

(式中DおよびX<sub>1</sub>は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりでありそしてXは良好な離脱基である)の化合物と式(III)



(式中  $R_3$ 、 $Y$  および  $n$  は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物またはその塩、エステル、アミド、互変異性体または保護された誘導体との反応、

c)  $Y$  含有複素環の不斉炭素原子が  $R$  配置にある前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物の炭素原子が  $S$  配置にある相当する化合物への変換、

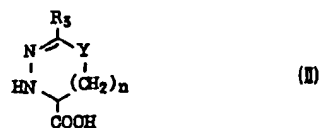
(d) 式(V)



(式中  $D$  および  $X_1$  は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物と式(II)

(式中  $R_3$ 、 $Y$  および  $n$  は前記特許請求の範囲第1項に述べたとおりである)の化合物との

9) 式(III)



の化合物およびその塩、エステル、アミドおよび互変異性体、ここで上記式中、

$Y$  は  $S$ 、 $O$  または  $NR_6$  であり、

$n$  は  $0$  または  $1$  であり、

$R_7$  は水素または  $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルであり、

$R_3$  は水素、 $C_1 \sim C_{10}$  のアルキル、 $O_3 \sim C_{10}$  のシクロアルキル、 $CF_3$ 、 $SR_{10}$ 、1個またはそれ以上の  $S$ 、 $O$  または  $N$  原子を含有する5または6員複素環式基、 $NR_4R_5$ 、フェニルまたは  $C_7 \sim C_{12}$  のフェニルアルキルでありそしてこれらのフェニル、フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によつては更にフェニル基に融合していてもよくそしてまたこれらの複素環式基および任意のフェニル基は場合によつて

反応、または

(e) 前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物または該化合物の他の塩、エステルまたはアミドを、利用できる薬学的に許容し得るイオンを含有しそして式(II)の化合物または該化合物の別の塩、エステルまたはアミドを式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩に変換可能な化合物で処理することによる前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩の生成、

そして望ましいかまたは必要な場合には得られた化合物の脱保護または薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドへの式(II)の化合物の変換またはその逆、

からなる前記特許請求の範囲第1項記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドの製造方法。

は  $C_1 \sim C_6$  のアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、 $CF_3$ 、 $SR_6$ 、 $NR_7R_{11}$  またはヒドロキシによつて置換されていてもよく、

$R_6$ 、 $R_7$  および  $R_{11}$  は同一または異なりでそれぞれ水素または  $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルであり、

$R_4$  および  $R_5$  は、同一または異なりでそれぞれ水素、 $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルまたはフェニルであり、

$R_{10}$  は  $C_1 \sim C_{10}$  のアルキルである。

10) 医薬として使用される前記特許請求の範囲第1項記載の化合物。

11) 薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤または担体と混合した前記特許請求の範囲第1項記載の化合物からなる薬学的製剤。

3. 発明の詳細な説明

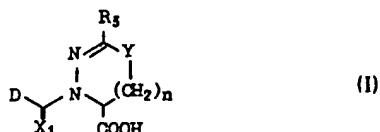
本発明は、新規な化合物、該化合物の製造方

法および該化合物を含有する組成物に関するものである。

例えばフランス特許第2,372,804号明細書およびヨーロッパ特許第0012401号明細書から広範囲の種々なアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤が知られている。

本発明者等は、例えば ACE 阻害剤としての有利な性質を有する一群の化合物を見出した。

本発明によれば、式(I)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが提供される。

上記式中、YはS、OまたはNR<sub>9</sub>であり、nは0または1であり、R<sub>9</sub>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキルであり、R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル、

そしてこの鎖は基C=X<sub>1</sub>から2~6原子離れた位置にOまたはS含有置換分を有している。

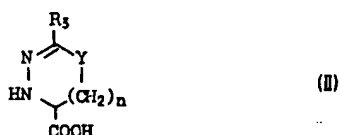
本発明によれば、また、

(a) 1種またはそれ以上のアミノまたはカルボン酸基が保護されている式(I)の化合物からの保護基の除去、

(b) 式(II)



(式中DおよびX<sub>1</sub>は前述したとおりでありそしてXは良好な離脱基である)の化合物と式(III)



(式中R<sub>3</sub>、Yおよびnは前述したとおりである)の化合物またはその塩、エステル、アミド、互変異性体または保護された誘導体との反応、

(c) Y含有複素環の不斉炭素原子がR配置にあ

C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>のシクロアルキル、OP<sub>3</sub>、SR<sub>10</sub>、1個またはそれ以上のS、OまたはN原子を含有する5または6員の複素環式基、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、フェニルまたはC<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>のフェニルアルキルでありそしてこれらのフェニル、フェニルアルキルおよび複素環式基は場合によつては更にフェニル基に融合されていてもよくそしてまたこれらの複素環式基および任意のフェニル基は場合によつてはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ、ニトロ、ニトリル、OP<sub>3</sub>、BR<sub>6</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>11</sub>またはヒドロキシによつて置換されていてもよく、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>11</sub>は同一または異なりてそれぞれ水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキルであり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は同一または異なつていてもよくそれぞれ水素、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキルまたはフェニルであり、R<sub>10</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキルであり、X<sub>1</sub>はSまたはOでありそしてDは2~16個の原子を有する鎖であり

る式(I)の化合物の炭素原子がS配置にある相当する化合物への変換、

(d) 式(IV)



(式中DおよびX<sub>1</sub>は前述したとおりである)の化合物と式(III)(式中R<sub>3</sub>、Yおよびnは前述したとおりである)の化合物との反応、または

(e) 式(I)の化合物または該化合物の別の塩、エステルまたはアミドを、利用できる薬学的に許容し得るイオンを含有しそして式(I)の化合物または該化合物の他の塩、エステルまたはアミドを式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩に変換することができる化合物で処理することによる式(I)の化合物の薬学的に許容し得る塩の生成、そして望ましいかまたは必要な場合には、得られた化合物の脱保護または薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドへの式(I)の化合物の

変換またはその逆、

からなる式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、エステルまたはアミドの製造方法が提供される。

方法(a)においては、保護基は従来ペプチド合成に使用されておりそしてペプチド合成に慣用的に使用されている技術によつて除去することのできる任意の保護基であつてもよい。このように、使用し得るカルボキシ保護基は、直鎖状または分枝鎖状のアルコキシである $C_1\sim C_6$ のアルコキシ例えば $\epsilon$ -ブチルオキシまたは $C_7\sim C_{12}$ のフェニルアルコキシ例えばベンジルオキシである。これらの基は、加水分解例えば水性のメタノール性水酸化ナトリウムを使用する塩基性加水分解によつて、または例えばトリフルオロ酢酸を使用する開裂によつてまたは木炭上のパラジウムを使用する水素添加によつて除去する

ことができる。反応は、無水の条件下例えば分子ふるいの存在下においてそして塩基例えばピロリジンの存在下において実施できる。

方法(d)の反応においては、任意の慣用のペプチド合成法を使用することができる。

反応は、場合によつては反応系内における酸の活性化誘導体例えば無水物またはジクロヘキシルカルボジイミド誘導体の形成からなる。反応は、反応条件下で不活性である溶剤例えばジクロロメタンまたは酢酸エチル中で $-10^\circ\text{C}$ 乃至溶剤の沸点好適には $0\sim 30^\circ\text{C}$ で実施することができる。反応は、塩基例えばトリエチルアミンの存在下で実施することができる。反応がジクロヘキシルカルボジイミドを使用する場合は、反応は、活性化剤例えばヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で実施することができる。反応は、当然使用される特定の活性化誘導体に

ことができる。使用し得るアミノ保護基としては、 $C_2\sim C_7$ のアルキルオキシカルボニル例えば $\epsilon$ -ブチルオキシカルボニルまたは $C_8\sim C_{13}$ のフェニルアルキルオキシカルボニル例えばベンジルオキシカルボニルがあげられる。カルボキシ基が保護された出発物質を使用するのが好ましい。

方法(b)においては、基Xはハロゲン例えば臭素または塩素である。反応は、反応条件下で不活性である溶剤例えばアセトニトリル中で $0\sim 100^\circ\text{C}$ 好適には約 $30^\circ\text{C}$ の温度で実施することができる。反応は、好適には、塩基性条件下例えばトリエチルアミンまたはポリビニルピリジンの存在下で実施される。

方法(c)の反応は、反応条件下で不活性である溶剤例えばアセトニトリル中において $0^\circ\text{C}$ 乃至溶剤の沸点好適には $20\sim 30^\circ\text{C}$ の温度で実施す

より変化する。

方法(e)においては、塩は、遊離酸またはその塩、エステル、アミドまたは誘導体または遊離塩基またはその塩または誘導体を1当量以上の適当な塩基または酸と反応せしめることによつて形成することができる。反応は、塩が不溶性である溶剤または媒質中でかまたは塩が可溶性である溶剤例えばエタノール、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で実施することができる。溶剤は真空乾燥または凍結乾燥によつて除去し得る。反応は複分解法であつてもよくまた反応はイオン交換樹脂上で実施することもできる。

式(II)の化合物の薬学的に許容し得る塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩例えばナトリウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩



基との塩例えばジシクロヘキシルアミンまたは N-メチル-D-グルカミンとの塩、およびアミノ酸例えばアルギニン、リジンなどとの塩が含まれる。また、分子が塩基性質を含有する場合は、有機または無機酸例えば HCl、HBr、 $H_2SO_4$ 、 $H_3PO_4$ 、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、またはシヨウノウスルホン酸との塩を包含する。例えば生成物の単離または精製において他の塩もまた有用であるけれども、非毒性の生理学的に許容し得る塩が好適である。

前述した方法に対する出発物質は、既知であるかまたは慣用の方法によつて既知化合物から製造してもよい。従つて、n が 0 である式(II)の化合物は、エタノールのようなアルカノール中で室温で式 (N)



式 (V)



(式中 X は前述したとおりである) の化合物またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体と反応せしめることによつて製造することができる。

式(II)の化合物は、それ自体既知の慣用の方法を使用して適当な酸またはその誘導体から製造することができる。

式(I)の化合物およびそれに対する中間体は、それ自体既知の慣用の技術を使用してそれらの反応混合物から単離することができる。

前述した方法により式(I)の化合物またはその誘導体を生成し得る。そのようにして生成された任意の誘導体を処理して式(I)の遊離化合物を遊離することまたは一つの誘導体を他の誘導体に変換することもまた本発明の範囲に含まれる。

(式中  $R_3$  および Y は前述したとおりである) の化合物またはその塩をグリオキシル酸(またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体)と反応せしめることによつて製造することができる。

式(III)の化合物は、式 (VI)



(式中  $R_3$  および Y は前述したとおりである) の互変異性形態またはその塩、エステル、アミドまたは保護された誘導体として存在し得る。

n が 1 である式(III)の化合物は、例えば反応条件下で不活性である溶剤例えばベンゼン中で塩基例えば 1,5-ジアザビシクロ(4.3.0)ノン-5-エンの存在下において 0~100℃ 好適には 0~25℃ の温度で式(III)の化合物またはその塩を

前述した方法のほか、式(I)の化合物は、構造的に類似した化合物の製造に対して知られている方法と同様な種々の方法によつて製造することができる。

更に、本発明によつて、中間体として有用な式(III)の化合物およびその塩、エステル、アミドおよび保護された誘導体が提供される。

薬学的に許容し得るエステルには、 $C_1$ - $C_{10}$  アルコールとのエステル例えば  $C_1$ - $C_6$  のアルキルエステルおよびベンジルアルコールとのエステルが包含される。例えば、アミドは、例えば未置換のまたはモノ-またはジ-  $C_1$ - $C_6$  アルキルアミドであつてもよくそして慣用の技術例えば相当する酸のエステルとアンモニアまたは適当なアミンとの反応によつて製造することができる。

D は好ましくは 2~11 個の原子より好適には

3~11個の原子そして最適には3~6個の原子からなる鎖である式(I)の化合物である。

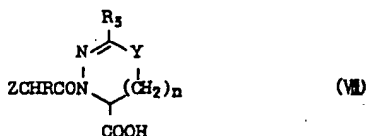
鎖D中の原子がCおよびNから選択されることが好ましい。更に好ましくは4個より少ないN原子、より好適には3個より少ないN原子そして最適にはN原子1個のみが鎖中に存在する。1個のN原子が鎖中にある場合は、それは基 $C=X_1$ から5個より少ない原子、好適には3個より少ない原子そして最適には1個の原子だけ離れていることが好ましい。

鎖は、場合によつては置換されていてもよい。このような置換分は、 $C_1\sim C_{10}$ のアルキル、フェニルおよび $C_1\sim C_6$ のアミノアルキルから選択されることが好適である。置換分は、鎖Dのそれぞれまたはどちらかの端部にあることが好ましい。このように置換分が $C_1\sim C_{10}$ のアルキルまたは $C_1\sim C_6$ のアミノアルキルである場合は、それ

はアセチルチオであることが好適である。

$X_1$ は好適にはOである。

式(VI)



の化合物群およびこれらの薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが好適である。

上記式中

$R_3$ 、Yおよびnは前述したとおりであり、

Rは水素、 $C_1\sim C_{10}$ のアルキルまたは $NH_2$ で置換された $C_1\sim C_6$ のアルキルであり、

Zは $R_2CH(COOH)NH-$ または $R_1SCH_2-$ であり

$R_1$ は水素または $R_8CO-$ であり、

$R_2$ は $C_1\sim C_{10}$ のアルキルまたは $C_7\sim C_{12}$ のフェニルアルキルでありそして $R_8$ は $C_1\sim C_{10}$ のアルキルまたはフェニルである。

は基 $O=X_1$ に隣接する末端にあることが好ましい。

アルキル置換分は、好適には、 $C_1\sim C_6$ のアルキル、より好適には $C_1\sim C_3$ のアルキルそして最適にはメチルである。アミノアルキル置換分は、好適には $C_1\sim C_6$ のアミノアルキルそしてより好適にはアミノブチルである。置換分がフェニルである場合は、それは基 $O=X_1$ から離れた鎖Dの末端にあることが好ましい。

OまたはS含有置換分は、有機亜鉛をキレートできるものであることが好適である。OまたはS含有置換分は、好適には、基 $O=X_1$ から3~5原子そしてより好適には基 $O=X_1$ から3原子離れた位置にある。置換分がOを含有する場合は、それは $C=O$ 基より好適には $-COOH$ 基またはその誘導体例えば $C_1\sim C_6$ のアルキルエステルであることが好ましい。置換分がSを含有する場合は、それは基 $-SH$ またはその保護された誘導体例え

Zが $R_2CH(COOH)NH-$ である式(I)の化合物が好適である。

Zが $R_2CH(COOH)NH-$ である場合、式(VI)中の部分的構造 $-NHCH(R_1)CO-$ は天然に生ずるアミノ酸の一部であることが好ましい。特にZが $R_2CH(COOH)NH-$ でありそして2個の $-COOH$ 基が異なる形態例えば一方がエステル化されており他方がそうでない化合物が提供される。また、置換分Z中の基 $COOH$ がエステルまたはアミドの形態例えば $C_1\sim C_6$ のアルキルエステル好適にはエチルエステルの形態にあることが好適である。更に、置換分Z中の基 $COOH$ またはその誘導体が結合している炭素原子がS配置にあることが好適である。

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ または $R_{11}$ のいずれかがアルキルを示す場合は、これらは独立して、例えば6個までの炭素原子を含有する直鎖状、分枝鎖状または環状アルキルであ

り得る。Rは、 $C_1\sim C_6$ のアルキルまたは $C_1\sim C_6$ のアミノアルキルであることが好適である。Rが未置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルである場合は、Rはメチルであることが好ましい。Rが $C_1\sim C_6$ のアミノアルキルである場合は、 $NH_2$ 基は非分枝鎖の末端にあることが好ましく、特にRが基 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ であることが好適である。更にRが結合している炭素原子がS配置にあることが好ましい。

$R_2$ がアルキルである場合は、それは直鎖状のアルキルであるのが良く好適には $C_1\sim C_6$ のアルキルそして最適にはn-プロピルである。 $R_2$ が $C_7\sim C_{12}$ のフェニルアルキルである場合は、アルキル鎖は1~3個の炭素原子を含有することが好ましい。特に、 $R_2$ がフェニルアルキルである場合は、 $R_2$ がフェニルエチルであることが好ましい。

ペンジル、ナフチルおよびフェニル(場合によつてはメチルチオ、メトキシ、メチル、エチル、塩素または $OF_3$ で置換されていてもよい)である。

$R_3$ は $C_1\sim C_{10}$ のアルキルまたは $O_3\sim O_{10}$ のシクロアルキルより好適には $C_1\sim C_6$ のアルキルまたは $C_3\sim C_6$ のシクロアルキルであることが好ましい。特に $R_3$ は $\pi$ -ブチルまたはシクロヘキシルのいずれかであることが好適である。

Yは好適にはO、より好適にはSである。

nは0であることが好適である。

Y含有複素環上の $-COOH$ 置換分は、誘導化されないことが好ましい。更にY含有複素環の不斉炭素原子はS配置にあることが好ましい。

$R_1$ は好適には水素である。

特に、Zが $R_2CH(COOH)NH-$ であり、YがSであり、Rがメチルまたはアミノブチルであり、

$R_3$ は $C_1\sim C_{10}$ のアルキルであることが好ましく、より好適には $C_1\sim C_6$ のアルキルそして最適にはメチルである。

$R_{10}$ は $C_1\sim C_6$ のアルキルそしてより好適にはメチルであることが好ましい。

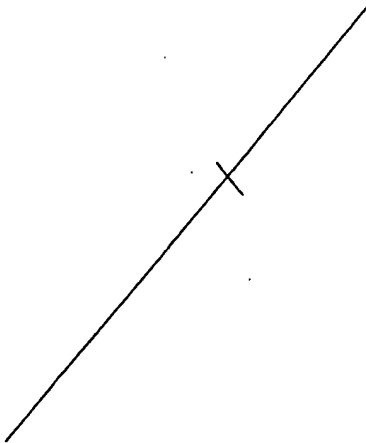
$R_5$ がアルキルを示す場合は、それは例えば10個までの炭素原子を含有する直鎖状、分枝鎖状または環状アルキルである。環状アルキルなる語は、モノ-、ビ-またはトリ-環状アルカンを含む。  $R_5$ が5員複素環式基を示す場合は、1個の異種のみが存在することが好ましい。 $R_5$ が6員複素環式基を示す場合は、好適にはNおよびOから選択された1個または2個の異種原子が存在することが好ましい。 $R_5$ の例は、メチル、ピリジル、フリル、メトキシ、メチルチオ、 $\pi$ -ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、モルホリニル、アダマンチル、メチルアミノ、

nが0であり、 $R_2$ がn-プロピルまたはフェニルエチルでありそして $R_3$ が $\pi$ -ブチルである式(VI)の特定の化合物群およびその薬学的に許容し得る塩、エステルおよびアミドが好適である。

式(VI)の化合物の好適な塩は、マレイン酸塩、塩酸塩、アンモニウム塩またはジシクロヘキシル-アンモニウム塩である。

式(II)の化合物は1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有しておりそしてそれ故に光学的および(または)ジアステレオ異性を示す。ジアステレオ異性体は、慣用の技術例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化を使用して分離することができる。種々の光学異性体は、慣用の技術例えば分別結晶化またはHPLC技術を使用する化合物のラセミ混合物または他の混合物からの分離によつて単離することができる。このようにする代りに、所望の光学異性体は、ラセミ

化を起さない条件下で適当な光学的に活性な出発物質を反応せしめることによつて製造することができる。不斉炭素原子がS配置にある式(I)および式(II)の化合物が好適である。



有効な抗高血圧剤であり(例Bを参照されたい)そして例えば腎血管、悪性または本態性高血圧または慢性のうつ血性心麻痺の患者に臨床的に使用される。例えば、D. W. クツシュマン等著の「Biochemistry」16巻5484頁(1977年)およびE. W. ベトリロおよびM. A. オンデナ著の「Med. Res. Rev.」2巻93頁(1982年)を参照されたい。

このように、本発明の化合物は、ヒトを含めた高血圧の哺乳動物を治療する抗高血圧剤として有用であり、そして例えば適当な薬学的に許容し得る賦形剤、稀釈剤または担体を含有する製剤として血圧の低下を達成するために使用することができる。本発明の化合物を、一般に1~500mgの単位使用量で1日に数回例えば1~4回投与(動物またはヒト)し、従つて1日当り1~2000mgの全投与量を与えることができる。

本発明の化合物は、類似構造の化合物と比較した場合に、より効果的であり、副作用が少なく、より長く作用し、より吸収され易く、毒性が低く、異なる方法で体組織内に分布されかつその他の有利な性質を有するという点において好都合である。

本発明の化合物は、薬理学的性質を有するため有用である。特に、本発明の化合物は、アンギオテンシン変換酵素を阻害しそしてその結果、アンギオテンシンIIへのデカペプチドアンギオテンシンIの変換を遮断する(例Aを参照されたい)。アンギオテンシンIIは、哺乳動物における強力な血管収縮剤である。それは、また、塩および体液保持を招くアルドステロン放出を刺激する。血圧の増大はこれらの変化の生理学的結果である。このように、アンギオテンシン変換酵素の阻害剤は、種々な動物における

投与量は、病気のタイプおよび程度、患者の体重および当業者が認識するであろうその他のファクターによつて変化する。

本発明の化合物は、他の薬学的に活性な化合物例えば利尿剤または抗高血圧剤と組み合わせて投与することができる。他の薬学的に活性な化合物の使用量は、その化合物をそれ自体で投与する場合に通常使用されている量であるが、好適には若干低い量である。これらの組み合わせについて説明すると、例えば1日当り1~200mgの範囲で臨床的に有効である本発明の抗高血圧剤の1種を、例えば1日当り1~200mgの範囲の量で、以下に示した抗高血圧剤および利尿剤と指示された1日当りの投与量範囲で組み合わせることができる。即ち、

ヒドロクロロチアジド(15~200mg)、クロロチアジド(125~2000mg)、エタクリン酸

(15~200mg)、アミロリド(5~20mg)、フロセミド(5~80mg)、プロパノロール(20~480mg)、チモロール(5~50mg)、ニフェジピン(20~100mg)、ベラパミル(120~480mg)、およびメチルドーパ(65~2000mg)。更に、ヒドロクロチアジド(15~200mg)とアミロリド(5~20mg)と本発明の変換酵素阻害剤(1~200mg)かまたはヒドロクロチアジド(15~200mg)とチモロール(5~50mg)と本発明の変換酵素阻害剤(1~200mg)との三成分薬剤組み合わせが考えられる。前述した投与量範囲は、1日当りの使用量を分割可能にするのに必要な単位ベースを基にして調節することができる。また、投与量は、病気の程度、患者の体重および当業者が認識するであろうその他のファクターによつて変化する。

ステアリン酸マグネシウム、流動助剤例えばタルクまたはコロイド状二酸化珪素、および、崩壊剤例えば澱粉またはニムセル、(Nymcel)、Ac-Di-Sol、エックسوبロタブ(Explotab)およびプラストンXL(PlasdoneXL)の商標名で販売されている物質とともに、1種またはそれ以上の変性形態の澱粉、磷酸カルシウム、糖例えばラクトース、微結晶セルロースおよび(または)他の直接に圧縮できる賦形剤と混合する。次に、直接圧縮することによつて錠剤を形成しそして糖被膜または例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースでフィルム被覆することができる。

あるいはまた、活性成分を打錠前に顆粒化することができる。この場合には、活性成分を1種またはそれ以上の澱粉、磷酸カルシウム、糖例えばラクトース、微結晶性セルロースまたは

本発明によれば、また、薬学的に許容し得る補助剤、稀釈剤または担体と混合した式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩またはエステル的好適には80重量%より少なくそしてより好適には50重量%より少なく例えば1~20重量%からなる薬学的組成物が提供される。

このように、化合物は、錠剤、カプセル、糖剤、坐剤、懸濁液、溶液、注射液、移植剤、局所剤例えば経皮製剤例えばゲル、クリーム、軟膏、エロゾルまたは重合体系、または吸入形態例えばエロゾルまたは粉末処方物として使用し得る。

食道を経て摂取しそして内容物を胃腸管内に放出するようになっている組成物が好適である。従つて、例えば直接に圧縮することによつて製造される錠剤が好ましい。この方法においては、活性成分を、潤滑剤例えばステアリン酸または

他の適当な賦形剤と混合しそして結合剤例えば澱粉、予じめゲル化した澱粉、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、変性ゼラチンまたはセルロース誘導体例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて顆粒化する。次に、この顆粒を乾燥し、ふるいにかけてそして前述したような潤滑剤、流動助剤、および崩壊剤と混合する。次に、顆粒を圧縮することによつて錠剤を形成しそしてこれを糖被覆するかまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースでフィルム被覆する。

他の方法として、打錠における中間体として前述したような粉末、混合物または顆粒を、適当な例えばゼラチンのカプセルに充填することができる。

活性成分の生物学的利用能を改善するためまたは利用能の変化を少なめるために、化合物を(a) 適当な溶剤例えばポリエチレングリコー

ル、ゲルカイアー (Gelucalre)、落花生油、  
(水素添加) 植物油またはみつろうに溶解しそ  
して次に溶液をセラチンカプセルに充填するこ  
とができる。

(b) 他の賦形剤と混合する前に噴霧乾燥また  
は凍結乾燥した形態として製造することができ  
る。

(c) 他の賦形剤と混合する前にミル処理およ  
び(または)微小化して大なる表面積を有する  
粉末を製造することができる。

(d) 溶液となしそして大なる表面積を有する  
不活性賦形剤例えばコロイド状二酸化珪素上に  
分配することができる。溶剤を蒸発させそして  
更に賦形剤を加える。

(e) 他の賦形剤との混合前にシクロデキスト  
リンとの複合体に形成することができる。この  
複合体は光安定性の増加を助ける。または

式(I)の化合物のあるものは、水和物または例  
えばエタノールのようなアルコールとの溶媒和  
物を形成することができ、あるいはまた例えば  
YがNHである場合は互変異性形態で存在する  
ことができる。

本発明を更に以下の例によつて説明する。し  
かしながら、本発明はこれらの例に限定される  
ものではない、以下の例において、温度は℃で  
ある。

#### 例 1

3 - { N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3  
- フェニルプロピル ) - L - アラニル } - 2, 3  
- ジヒドロ - 5 - フェニル - 1, 3, 4 - テアジア  
ゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) ベンジル 2, 3 - ジヒドロ - 5 - フェニル -  
1, 3, 4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシ  
レート

(f) 更に賦形剤と混合する前に例えばポリビ  
ニルピロリドン、ポリエチレングリコール、変  
性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロース、尿素、または糖を使用して固溶体にする  
かまたは共沈澱することができる。

前記化合物は通常の形態でもあるいは例えば  
前述したような変性形態であつても、調節され  
た放出形態に調製することができる。従つて、  
化合物は、例えばエチルセルロース、ヒドロキ  
シプロピルメチルセルロースまたはオイドラギ  
ット® (Eudragit) から形成された重合体マト  
リックス中に分散または含有させることができ  
る。あるいはまた、化合物は半透過性の膜例え  
ばシエラック、エチルセルロースまたはアクリ  
レート/メタクリレート重合体によつて囲まれ  
ている錠剤またはビーズとして調製することが  
できる。

エタノール ( 5 ml ) 中のベンゼンカルボチオ  
イック酸ヒドラジド ( 2 g ) およびベンジルグ  
リオキシレート ( 2.6 g ) の溶液を窒素下室温  
で 18 時間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除去  
しそして残留物をフラツクロマトグラフィー  
処理してベージュ色の固形物として標記 a) 項化  
合物を得る。

質量スペクトルは  $M^+$  298 (基ピーク 163)  
を示す。

$C_{18}H_{18}N_2O_2S$  は 298 の分子量を必要とする。

(b) ベンジル 3 - { N - ( 1 - (S) - エトキシカ  
ルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L -  
アラニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - フェニ  
ル - 1, 3, 4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カ  
ルボキシレート

ジクロロメタン ( 100 ml ) 中の N - ( 1 - (S)  
- エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル )

- L - アラニン (3.1 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.7 g) の撹拌混合物を、ジクロロメタン (25 ml) 中の工程 (a) の生成物 (6.85 g) の溶液で処理する。ジクロロメタン (20 ml) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (2.26 g) の溶液を 20 分にわたって加え、そして混合物を窒素下室温で 2 日間撹拌する。

懸濁した固体を濾過し、濾液を蒸発させ、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理によって精製してゴム状物として標記 b) 項生成物 (5.23 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは  $M^+ 560$  (基ピーク 91) を示す。

$C_{21}H_{23}N_3O_5$  は、559 の分子量を必要とする。

(c) ベンジル 3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル

エタノール (20 ml) 中の工程 (c) からの生成物 (0.26 g) の溶液を、木炭上の 10% パラジウム (0.1 g) で処理し、そして加圧容器中で 3 気圧の水素下に室温で 3 日間撹拌する。触媒を濾去し、そして濾液を蒸発させる。残留物をエーテルとともにすりつぶして白色の固形物として標記生成物 (0.08 g) を得る。融点 180.5~182°

質量スペクトル (FAB) は  $M^+ 470$  (基ピーク 234) を示す。

$C_{24}H_{27}N_3O_5$  は 469 の分子量を必要とする。

## 例 2

3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボン酸

エタノール (100 ml) 中の例 1 の工程 (b) からの生成物 (0.43 g) の溶液を、木炭上の 10%

ル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 (S) - カルボキシレート

アセトニトリル (32 ml) 中の工程 (b) からの生成物 (0.16 g)、ピロリジン (0.16 ml) および 3 A 分子ふるい (0.2 g) の溶液を室温で 3.5 時間撹拌する。混合物を水に注加し、そしてエーテルで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー処理してゴム状物として標記 c) 項生成物 (0.05 g) を得る。

速原子衝撃質量スペクトルは  $M^+ 560$  (基ピーク 91) を示す。

$C_{21}H_{23}N_3O_5$  は 559 の分子量を必要とする。

(d) 3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

パラジウム (0.1 g) で処理し、そして加圧容器中において 3 気圧の水素下に室温で 3 日間撹拌する。触媒を濾去し、そして濾液を蒸発させる。残留物をエーテルと石油エーテルの混合物 (沸点 40~60°) とともにすりつぶして淡灰色の非結晶性固形物として標記生成物 (0.19 g) を得る。

質量スペクトル (FAB) は、 $M^+ 470$  (基ピーク 234) を示す。

$C_{24}H_{27}N_3O_5$  は 469 の分子量を必要とする。

## 例 3

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

(a) エチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

エタノール (1 ml) 中のベンゼンカルボチオ  
イック酸ヒドラジド (0.4 g) およびエチルグ  
リオキシレート (0.4 g) の溶液を室温で2時  
間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除去しそして  
残留物をトルエン (x 2) とともに再蒸発して  
ゴム状物として標記 a) 項生成物 (0.7 g) を得  
る。

質量スペクトルは  $M^+ 236$  (基ピーク 163)  
を示す。

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$  は 236 の分子量を必要とする。

(b) エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキ  
ソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェ  
ニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カル  
ボキシレート

トルエン (100 ml) 中の工程 (a) の生成物 (236  
g) の溶液をポリビニルピリジン (20 g) お  
よび 3 - アセチルチオプロパノイルクロライド

液で追加処理する。混合物を2時間にわたつて  
室温に加温しそして次に酢酸エチルと水との間  
に分配する。水性相を 2N HCl で酸性にしとし  
て有機相を分離し、水洗し、乾燥しそして蒸発  
させて油状物を得る。得られた油状物を徐々に  
結晶化して白色結晶として標記生成物 (0.7 g)  
を得る。融点 145~146°

$C_{12}H_{12}N_2O_2S_2$  に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	48.65	4.05	9.46	21.62
実験値:	48.54	4.17	9.49	21.68

#### 例 4

5 -  $\epsilon$  - プチル - 3 - (N - (1 - (S) - エトキ  
シカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L -  
アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジ  
アゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) ベンジル 5 -  $\epsilon$  - プチル - 2,3 - ジヒドロ

(1.7 g) で処理しそして混合物を室温で4時  
間攪拌する。混合物をろ過しそしてろ液を重炭  
酸ナトリウムの飽和溶液 (100 ml) とともに1  
時間攪拌する。有機相を分離し、水洗し、乾燥  
しそして蒸発させてゴム状物を得る。この残留  
物をフラツシクロマトグラフィー処理によつ  
て精製して油状物として標記 b) 項生成物 (262g)  
を得る。

質量スペクトルは  $M^+ 366$  (基ピーク 163)  
を示す。

$C_{18}H_{18}N_2O_4S_2$  は 366 の分子量を必要とする。

(c) 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト -  
1 - オキソプロピル) - 5 - フェニル -  
1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

メタノール (20 ml) 中の工程 (b) の生成物  
(2.6 g) の溶液を窒素下で 0°C に冷却しそして  
水 (8 ml) 中の水酸化カリウム (1.42 g) の溶

- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキ  
シレート

エタノール (15 ml) 中の  $\epsilon$  - プチルカルボ  
チオイック酸ヒドラジド (0.7 g) およびベン  
ジルグリオキシレート (1 g) の溶液を、窒素  
下で16時間攪拌する。溶剤を蒸発によつて除  
去しそして残留物をフラツシクロマトグラフ  
ィー処理 (石油エーテル/酢酸エチル溶媒剤)  
によつて精製してゴム状物として標記 a) 項生成  
物 (1.1 g) を得る。

(b) ベンジル 5 -  $\epsilon$  - プチル - 3 - (N - (1  
- (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニル  
プロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ  
- 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カル  
ボキシレート

ジクロロメタン (40 ml) 中の N - (1 - (S)  
- エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル)



-L-アラニン(0.57g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.28g)の攪拌混合物を、ジクロロメタン(5ml)中の工程(a)の生成物(1.14g)の溶液で処理する。ジクロヘキシルカルボジイミド(0.42g)を加えそして混合物を窒素下に室温で16時間攪拌する。懸濁した固形物を戸過によつて除去しそして戸液を蒸発させてゴム状物を得る。残留物をフラツシクロマトグラフィー処理によつて精製して油状物として標記b)項生成物(0.82g)を得る。

質量スペクトル(FAB)は、 $M^+540$ (基ピーク91)を示す。

$C_{20}H_{27}N_3O_5S$ は539の分子量を必要とする。

- (c) ベンジル5-*t*-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-

-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸

エタノール(100ml)中の工程(c)からの生成物(0.67g)の溶液を、炭素上の10%パラジウム(0.6g)で処理しそして混合物を水素の一気圧下で16時間攪拌する。触媒を戸過によつて除去しそして戸液を蒸発によつて約2mlの容量まで減少させる。溶液を冷却して、白色結晶として標記生成物(0.3g)が得られる。融点165~168°

$C_{22}H_{31}N_3O_5S$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	58.80	6.90	9.35	7.13
実験値:	58.87	6.89	9.34	7.21

質量スペクトル(FAB)は、 $M^+450$ (基ピーク234)を示す。

$C_{22}H_{31}N_3O_5S$ は449の分子量を必要とする。

例 5

カルボキシレート

乾燥アセトニトリル(30ml)中の工程(b)からの生成物(1.0g)およびピロリジン(1g)の溶液を、摩砕した3A分子ふるいで処理しそして混合物を室温で6時間攪拌する。揮発性物質を蒸発によつて除去しそしてフラツシクロマトグラフィー処理(石油エーテル/酢酸エチル溶離剤)によつてより極性のS,S,R異性体からS,S,S異性体を分離する。標記c)項生成物(0.4g)がきれいなゴム状物として単離される。

質量スペクトルは $M^+539$ (基ピーク234)を示す。

$C_{20}H_{27}N_3O_5S$ は539の分子量を必要とする。

- (d) 5-*t*-ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-

5-*t*-ブチル-3-[N<sup>2</sup>-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-リシル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸

- (a) ベンジル2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノエート

酢酸エチル(64ml)中の2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸(20.4g)、トリエチルアミン(15.9ml)および臭化ベンジル(1275ml)の溶液を、16時間加熱還流する。溶液を冷却しそして水とエーテルの混合物に注加する。分離した有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして戸過する。戸液を蒸発させそして残留物をフラツシクロマトグラフィー処理(石油エーテル/酢酸エチル溶離剤)によつて精製して黄色の油状物として標記a)項生成物(1.4g)

を得る。

質量スペクトルは  $M^+$  270 (基ピーク 91) を示す。

$C_{17}H_{18}O_3$  は 270 の分子量を必要とする。

- (b)  $N^6$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -(1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リジン塩酸塩

ジクロロメタン (136 ml) 中の工程 (a) からの生成物 (13.8 g) およびピリジン (66 ml) の溶液を、窒素下で 0.5 時間にわたって 5℃ に冷却したジクロロメタン (136 ml) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (129 ml) の攪拌溶液に加える。更に 0.5 時間後に、溶液を水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過しそして濾液を蒸発させる。

残留物をジクロロメタン (136 ml) にとりそしてジクロロメタン (136 ml) 中の  $N^6$ -ベンジ

$C_{21}H_{22}N_2O_8$  は 532 の分子量を必要とする。

- (c) ベンジル 3-( $N^6$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -(1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リシル)-5- $\alpha$ - $\beta$ -ブチル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボキシレート

ジクロロメタン (85 ml) 中の工程 (b) からの 88 生成物 (5.68 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.35 g) の攪拌溶液をジクロロメタン (60 ml) 中の例 4、工程 (a) の生成物 (5.87 g) の溶液で処理する。ジクロロメタン (85 ml) 中のジシクロヘキシルカルボジミド (2.1 g) の溶液を 5 分にわたって加えそして混合物を窒素下において室温で 18 時間攪拌する。トリエチルアミン (1.4 ml) を加えそして懸濁した固形物を濾過によつて除去する。

ルオキシカルボニル-L-リジン  $\alpha$ -ブチルエステル (15.5 g) およびトリエチルアミン (65 ml) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、2.5 時間加熱還流し、冷却し、水洗し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして濾過する。濾液を蒸発させそして残留物をフラツシユクロマトグラフィー処理 (エーテル/石油エーテル溶離剤) によつて精製してより極性の 88 異性体を単離する。

エーテル (15 ml) 中の 88  $\alpha$ -ブチルエステル (0.5 g) の溶液を +5℃ に冷却しそして塩化水素で 2 時間飽和する。溶液を室温で更に 18 時間攪拌し次いで溶剤を蒸発によつて除去する。残留物をエーテル中ですりつぶして白色の固形物として検記 b) 項生成物 (0.39 g) を得る。

遊原子衝撃質量スペクトルは、 $M^+$  533 (基ピーク 91) を示す。

濾液を蒸発させそして残留物をフラツシユクロマトグラフィー処理によつて精製して油状物として検記 c) 項生成物 (2.1 g) を得る。

遊原子衝撃質量スペクトルは、 $M^+$  793 (基ピーク 91) を示す。

$C_{25}H_{28}N_4O_7S$  は、792 の分子量を必要とする。

- (d) ベンジル 3-( $N^6$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -(1-(S)-ベンジルオキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-リシル)-5- $\alpha$ - $\beta$ -ブチル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

乾燥アセトニトリル (60 ml) 中の工程 (c) の生成物 (2.1 g) およびピロリジン (1.6 ml) の溶液を、摩砕した 3 Å 分子ふるいで処理しそして混合物を窒素下において室温で 24 時間攪拌する。揮発性物質を蒸発によつて除去しそし

てS S S異性体をフラッシュクロマトグラフィー処理によつてより極性のS S R異性体から分離する。S S S標記d)項生成物(0.47g)がきれいな油状物として単離される。

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 793$ (基ピーク91)を示す。

$C_{45}H_{52}N_4O_7S$ は792の分子量を必要とする。

(a) 5- $\epsilon$ -ブチル-3-[N<sup>2</sup>-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-リシル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸

エタノール(90ml)中の工程(d)からの生成物(1.1g)の溶液を、炭素上の10%パラジウム(0.9g)で処理しそして混合物を1気圧の水素下で1時間攪拌する。触媒を濾過によつて除去しそして濾液を蒸発させる。残留物をテトラヒドロフランとエタノールの混合物から再結晶せ

し、酸無水物(4.05g)を添加しながら、乾燥ジクロロメタン(500ml)中のピリジン(11.9g)の溶液を-22°で急速に攪拌する。添加後、白色のスラリーを-22°で15分攪拌し、次にジクロロメタン中のエチル2-ヒドロキシペンタノエート(14.8g)の溶液を、この温度で2分間かけて加える。次に温度を室温に上昇させそして混合物を1時間はげしく攪拌し、その後白色の固形物を濾去し、ジクロロメタンで十分に洗滌しそして合した洗液および濾液を蒸発乾涸する。得られた油状の固形物を60-80°の石油エーテルにとりそしてシリカの短床に通し、更に石油エーテルで溶離する。石油エーテル溶液を蒸発乾涸して油状物(23.4g)を得る。

NMR, CDC<sub>6</sub>D<sub>6</sub>  $\delta$  : 1.0(3H, t), 1.32(3H, t), 1.5(2H, m),

2.0(2H, m), 4.3(2H, m), 5.12(1H, t)

(b) N-(1-エトキシカルボニルブチル)-

しめて白色の固形物として標記生成物(0.24g)を得る。融点: 180-190°で徐々に分解する。

$C_{23}H_{34}N_4O_8S \cdot 0.77 H_2O$ に対する元素分析値

C(%) H(%) N(%) S(%) H<sub>2</sub>O(%)

計算値: 56.11 7.23 11.39 6.51 28.2

実験値: 55.86 6.97 11.24 6.56 28.3

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+ 479$ (基ピーク84)を示す。

$C_{23}H_{34}N_4O_8S$ は478の分子量を必要とする。

例 6

5- $\epsilon$ -ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸

(a) エチル2-([(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ)ペンタノエート

窒素下において、トリフルオロメタンスルホ

L-アラニンベンジルエステル

L-アラニンベンジルエステル塩酸塩(100g)

を、トリエチルアミンを使用してジクロロメタン中で遊離塩基に変換する。得られた混合物を蒸発乾涸しそして残留物をジエチルエーテルで数回スラリー化する。合したエーテル溶液を蒸発乾涸して油状物として遊離塩基を得る。

この油状物をジクロロメタン(200ml)に溶解しそしてトリエチルアミン(7.2g)を加える。ジクロロメタン中の工程(a)からの生成物(12.8g)の溶液を30分にわたつて添加しながら、得られた溶液を窒素下で室温で攪拌する。得られた混合物を室温で2時間、還流下で2時間攪拌し次いで蒸発乾涸して油状残留物を得る。これを、溶離剤として60-80°の石油エーテル/ジエチルエーテル(5:1)を使用してシリカ上でフラッシュクロマトグラフィー処理することによ

り精製して溶離の順序でR,S(4.8g, 34%)およびS,S(4.7g, 33%)ジアステレオ異性体を得る。

# R,S

NMR、CDC<sub>3</sub> δ: 0.9(3H, t), 1.24(3H, t), 1.30(3H, d)  
1.38(2H, m), 1.6(2H, m), 3.27(1H, t)  
3.4(1H, q), 4.12(2H, m), 5.15(2H, q)  
7.35(5H, s)

# S,S

NMR、CDC<sub>3</sub> δ: 0.9(3H, t), 1.28(3H, t), 1.38(3H, d)  
1.3~1.8(4H, m), 3.28(1H, t)  
3.4(1H, q), 4.18(2H, m), 5.17(2H, q)  
7.35(5H, s)

(c) N - (1 - (S) - エトキシカルボニルブチル)  
- L - アラニン

エタノール(250ml)中の工程(b)からのS,S  
ジアステレオ異性体ベンジルエステル(6.2g)

(0.62g) および1-ヒドロキシベンゾトリア  
ゾール(0.45g)の混合物を、ベンジル5-  
-ブチル-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジ  
アゾール-2-カルボキシレート(1.6g)ととも  
に30分間攪拌する。次にジシクロヘキシルカ  
ルボジイミド(0.6g)を加えそして得られた混  
合物を18時間攪拌し、濾過しそして濾液を蒸  
発乾涸する。残留物を、溶離剤としてジエチ  
ルエーテル/石油エーテル(60-80°)(1:1)  
を使用してシリカ上でカラムクロマトグラフ  
ィー処理することにより精製して必要なジエス  
テル(1.1g)を油状物として得る。

NMR、CDC<sub>3</sub> δ: 0.9(3H, t), 1.2~1.7(19H, m)

3.3(1H, t), 4.2(3H, m), 5.2(2H, q)  
4.18(1H, s), 7.35(5H, s)

(a) ベンジル5-  
-ブチル-3-  
- (S) - エトキシカルボニルブチル) - L -

を、木炭上の10%パラジウム(0.6g)上に  
いて3気圧で室温で30分水素添加する。触媒  
を濾過によつて除去しそして濾液を殆んど蒸発  
乾涸する。残留物をジエチルエーテルでスラ  
ー化しそして白色の固形物を濾去しそして乾燥  
して必要な生成物(3.8g)を得る。融点153  
~154°

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> に対する元素分析値

C(%) H(%) N(%)

計算値: 55.29 8.75 6.45

実験値: 55.62 8.47 6.32

(d) ベンジル5-  
-ブチル-3-  
- (S) - エトキシカルボニルブチル) - L -  
アラニル) - 2,3-ジヒドロ-1,3,4-チ  
アジアゾール-2-(R)-カルボキシレート  
窒素下室温において、乾燥ジクロロメタン  
(125ml)中の工程(c)からのS,Sアミノ酸

アラニル) - 2,3-ジヒドロ-1,3,4-チ  
アジアゾール-2-(S)-カルボキシレート  
窒素下において、ピロリジン(1.5ml)をS,S,R  
エステル(工程(d))(1.6g)の溶液に加えそ  
して得られた溶液を室温で24時間攪拌する。そ  
のようにして得られたS,S,RおよびS,S,Sエス  
テルの1:1混合物を、溶離剤として酢酸エチ  
ル/石油エーテル(60-80°)(1:3)を使用  
してシリカ上でフラッシュクロマトグラフ  
ィー処理することにより分離してそれぞれの異性体  
0.65gを得る。S,S,R異性体は再循環する。そ  
の結果、全変換率は81%であつた。

NMR、CDC<sub>3</sub> δ: 0.9(3H, t), 1.2~1.7(19H, m)

3.3(1H, t), 4.2(3H, m), 5.17(2H, s)  
4.18(1H, s), 7.35(5H, s)

(f) 5-  
-ブチル-3-  
- (S) - エ  
トキシカルボニルブチル) - L - アラニル)

- 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

エタノール (500 ml) 中の工程 (a) からの 8.8 g ベンジルエステル (1.8 g) を、大気圧および室温で木炭上の 10% パラジウム (1.8 g) 上で 5 時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして濾液を蒸発乾涸する。残留物をエーテル / 石油エーテル (60~80°) の 1:1 混合物とともにすりつぶして必要な酸 (1.3 g) を白色の固形物として得る。融点 183~185°

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 2.5H<sub>2</sub>O に対する元素分析値

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
計算値:	47.22	7.87	9.72	7.41
実験値:	47.13	7.89	9.31	7.12

例 7

3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3

ベンゼン (100 ml) 中の工程 (a) の生成物 (20.0 g) およびプロモ酢酸 (12.9 g) の溶液を、窒素下室温で 18 時間攪拌する。得られた沈澱を濾去しそしてエーテルで洗滌して白色固形物として標記 b) 項化合物 (28.6 g) を得る。融点 157~158°

(c) ((4 - (メチルチオ)フェニル)チオキソメチル)チオ]酢酸

硫化水素をメタノール (250 ml) 中の工程 (b) の生成物 (25.0 g) の溶液に通しそして氷浴中で 3 時間冷却する。

0°で 18 時間放置した後、溶剤を減圧下で除去しそして残留物を水とともにすりつぶす。固形物を濾去しそして石油エーテルから再結晶せしめて赤色の結晶性固形物として標記 c) 項化合物 (16.7 g) を得る。融点 117°

(d) 4 - (メチルチオ)フェニルカルボチオイ

- ジヒドロ - 5 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

(a) 1 - ((4 - (メチルチオ)フェニル)チオキソメチル)ピロリジン

4 - (メチルチオ)ベンズアルデヒド (50.0 g) および硫酸 (15.8 g) の混合物を 0°に冷却しそしてピロリジン (41.1 ml) を 30 分間にわたつて加える。添加完了後、全体を 1.5 時間加熱還流する。混合物を温かいうちに、エタノール (250 ml) に注加しそして得られた固形物を濾去する。エタノールから再結晶せしめて淡黄褐色の結晶性固形物として標記 a) 項化合物 (71.3 g) を得る。融点 116.5~118°

(b) 4 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 4 - (ピロリジニウム - 1 - イリデン) - 3 - チオブタン酸ブロマイド

ツク酸ヒドラジド

メタノール (200 ml) 中の工程 (c) の生成物 (15.0 g) の溶液に、水性水酸化カリウム (1 M、58.0 ml) を加え次いでヒドラジン - 水化物 (3.1 ml) を 30 分にわたり滴加する。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を濃塩酸で酸性にして pH 5 にする。得られた沈澱を濾去しそしてエタノールから再結晶せしめて淡黄色の板状物として標記 d) 項化合物 (9.9 g) を得る。融点 152~153°

(e) m - プチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - カルボキシレート

メタノール (100 ml) 中において窒素下室温で工程 (d) の生成物 (3.0 g) を m - プチルグリオキシレート (2.0 g) とともに 18 時間攪拌する。混合物を蒸発させそして残留物をフラッシュク

ロマトグラフィー処理(1:3のエーテル/石油エーテル)することにより精製して淡黄色の固形物として標記a)項化合物(3.9g)を得る。

融点71~72°

(f) 3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート

例1の工程(b)および(c)の方法と同様な方法によつて工程(a)の生成物およびN - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニンから黄色の油状物として製造する。質量スペクトル(FAB)は、 $M^+ 572$ (基ピーク234)を示す。

$C_{25}H_{37}N_3O_5S_2$ は571を必要とする。

(g) 3 - (N - (1 - (S) - エトキシカルボニル

- 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート一水和物

(a) ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 2 - (S) - メチル - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

ジクロロメタン(30ml)中の3 - アセチルチオ - 2 - (S) - メチルプロパノイルクロライド(2.3g)を5分間にわたつて、ジクロロメタン(60ml)中の例1の工程(a)の生成物(3.6g)およびポリビニルピリジン(2.4g)の攪拌混合物に加える。混合物を室温で20時間攪拌し、次いで3 - アセチルチオ - 2 - (S) - メチルプロパノイルクロライド(1.2g)を加える。混合物を更に2時間攪拌し、濾過しそして濾液を重炭酸ナトリウムの飽和溶液とともに1時間攪拌する。有機相を分離し、水洗し、乾燥しそして蒸

- 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル)  
- 2,3 - ジヒドロ - 5 - (4 - (メチルチオ)フェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール  
- 2 - (S) - カルボン酸

乾燥ジエチルエーテル(50ml)中の工程(f)からの生成物(1.0g)の溶液を、塩化水素で3時間飽和させる。溶剤を蒸発させそして残留物をクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の固形物として標記化合物(0.1g)を得る。

融点163~164°

$C_{25}H_{37}N_3O_5S_2 \cdot 0.5 H_2O$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	57.25	5.72	8.01	12.21
実験値:	57.46	5.53	8.01	12.14

例 8

アンモニウム 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 2 - (S) - メチル - 1 - オキソプロピル)

発させてゴム状物を得る。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー処理によつて精製して油状物として標記a)項生成物(4.4g)を得る。

(b) アンモニウム 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 2 - (S) - メチル - 1 - オキソプロピル) - 5 - フェニル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボキシレート

メタノール(50ml)中の工程(a)の生成物(28g)の溶液を、窒素下において、水(100ml)中の水酸化カリウム(1.3g)の溶液で滴加処理する。混合物を更に4時間攪拌し次いでエーテルと水との間に分配する。分離した水性相を2N HClで酸性にしそしてエーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥しそして蒸発させて油状物を得る。残留物を逆相HPLCによつて精製して白色の固形物として標記生成物(0.023g)を得る。融点194~197°

質量スペクトルは、 $M^+ 310$  (基ピーク 163) を示す。

$C_{13}H_{14}N_2O_3S_2$  は 310 の分子量を必要とする。

例・9

2-シクロヘキシル-5,6-ジヒドロ-4-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-4H-1,3,4-チアジアジン-5-カルボン酸

(a) ベンジル 2-シクロヘキシル-5,6-ジヒドロ-4H-1,3,4-チアジアジン-5-カルボキシレート

乾燥ベンゼン (10.2 ml) 中の 2-ブロモプロ-2-エン酸ベンジルエステル (1.68 g) の溶液を、乾燥ジメチルホルムアミド (10 ml) 中のシクロヘキサカルボチオイツク酸ヒドラジド (1.0 g) に加える。混合物を 0°C に冷却しそして窒素の雰囲気下において 1,5-ジアザビシクロ [4,3,0] ノン-5-エン (0.78 g) を徐

(0.45 g) およびポリ-(4-ビニルピリジン) (0.8 g) を、乾燥トルエン (20 ml) 中の工程 (a) の生成物 (0.86 g) の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下において 20 時間攪拌する。ジエチルエーテル (30 ml) を加えそして混合物を濾過する。濾液を蒸発させそして生成物をフラッシュクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の油状物として標記 b) 項生成物 (1.05 g) を得る。

質量スペクトル (FAB) は、 $M^+ 449$  (基ピーク 91) を示す。

$C_{22}H_{28}N_2O_4S_2$  は 448 の分子量を必要とする。

(c) 2-シクロヘキシル-5,6-ジヒドロ-4-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-4H-1,3,4-チアジアジン-5-カルボン酸

メタノール (5.83 ml) 中の 1 M 水酸化カリウ

ムに添加する間攪拌しそして次に 0°C で更に 20 分攪拌する。酢酸エチル (100 ml) を加えそして混合物を塩水で洗滌しそして硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を減圧下で蒸発させそして得られた油状物を溶離剤として酢酸エチル 10% / 石油エーテル 90% を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製してピンク色の固形物として標記 a) 項生成物 (1.0 g) を得る。

質量スペクトルは、 $M^+ 318$  (基ピーク 91) を示す。

$C_{17}H_{22}N_2O_2S_2$  は 318 の分子量を必要とする。

(b) ベンジル 4-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-2-シクロヘキシル-5,6-ジヒドロ-4H-1,3,4-チアジアジン-5-カルボキシレート

3-アセチルチオプロパノイルクロライド

ム溶液を、メタノール (10 ml) および水 (5 ml) 中の工程 (b) の生成物 (0.87 g) の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下で 2 時間攪拌する。酢酸を加えそして溶剤を減圧下で蒸発させる。混合物を、溶離剤として 1% 酢酸 / 酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理することにより精製して白色の固形物として標記化合物 (0.24 g) を得る。融点 95~97°C

質量スペクトルは、 $M^+ 316$  (基ピーク 156) を示す。

$C_{15}H_{20}N_2O_2S_2$  は 316 の分子量を必要とする。

例 10

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸

(a) エチル (ベンゾイルヒドラジン) アセテート

エタノール(50 ml)中のベンゾイルヒドラジン(1.4 g)およびエチルグリオキシレート(1.32 g)の溶液を、室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発しそして残留物をエーテルで処理して白色の固形物として標記a)項生成物(1.8 g)を得る。融点140-143°

(b) 3-(アセチルチオ)プロピオン酸無水物エーテル(20 ml)中の3-(アセチルチオ)プロピオン酸(3.4 g)の溶液を、水浴で冷却しながら、エーテル中のジシクロヘキシルカルボジイミド(21 g)の溶液で滴加処理する。混合物を1.5時間攪拌し、濾過しそして濾液を蒸発させて黄色の油状物として標記b)項生成物(3.2 g)を得る。

(c) エチル3-(3-アセチルチオ-1-オキソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カ

#### 酸

メタノール(40 ml)中の工程(c)の生成物(1.44 g)の溶液を、窒素下で15°に冷却しそして水(40 ml)中の水酸化カリウム(0.69 g)の溶液で滴加処理する。混合物を室温で2時間攪拌しそして次に溶剤を蒸発させる。残留物を水にとりそしてエーテルで洗滌する。水性相を2N HClで酸性にしそして酢酸エチルで抽出する。分離した有機相を水洗し、乾燥しそして蒸発させる。残留物をフラツシクロマトグラフィー処理によつて精製して淡黄色の固形物を得る。この固形物をジクロロメタンにとり、木炭で処理し、濾過しそして濾液を蒸発させて灰白色の固形物として標記生成物(0.24 g)を得る。融点106-109°

#### 例 11

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-

#### ルボキシレート

ピリジン(0.9 ml)中の工程(a)からの生成物(2.6 g)および工程(b)からの粗生成物(3.2 g)の混合物を、100°で18時間加熱する。混合物を水に注加しそして酢酸エチルで抽出する。分離した有機抽出液を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗滌し、乾燥しそして蒸発させる。

残留物をフラツシクロマトグラフィー処理によつて精製して黄色の油状物として標記c)項生成物(1.6 g)を得る。

質量スペクトルは $M^+$ 350(基ピーク147)を示す。

$C_{18}H_{18}N_2O_8$ は350の分子量を必要とする。

(d) 2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン

オキソプロピル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸

(a) 4-(トリフルオロメチル)フェニルカルボチオイック酸ヒドラジド

[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオキソメチル]チオ]酢酸(6.7 g)を、メタノール(50 ml)に溶解する。水(15 ml)中の水酸化カリウム(1.34 g)を加え次いでヒドラジン水和物(1.28 ml)を加える。混合物を室温で4時間攪拌する。氷酢酸をpHが5になるまで加えそして溶剤を減圧下で除去する。生成物をジエチルエーテル(250 ml)で抽出しそして溶剤を減圧下で除去する。得られた固形物をシクロヘキササンから淡ピンク色の結晶(4.0 g)として結晶化させる。融点114-115.5°

(b) ベンジル2,3-ジヒドロ-5-[4-(ト



リフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-  
チアジアゾール-2-カルボキシレート  
ベンジルグリオキサレート(0.8g)を乾燥  
エタノール(30ml)中の工程(a)からの生成物  
(1.0g)の溶液に加える。混合物を窒素の雰  
囲気下で室温で5時間攪拌する。溶剤を減圧下  
で除去しそして生成物をエタノールから結晶化  
せしめて白色結晶として標記b)項生成物(1.4g)  
を得る。融点99~100.5°

(c) ベンジル3-(3-アセチルチオ-1-オ  
キソプロピル)-2,3-ジヒドロ-5-  
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)  
-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキ  
シレート  
3-アセチルチオプロパノイルクロライド  
(0.36g)、ポリ(4-ビニルピリジン)(0.8g)  
および工程(b)からの生成物(0.8g)を、窒素

そして溶剤を減圧下で除去する。生成物を、溶  
離剤として酢酸1%および酢酸エチル99%を  
使用してフラッシュクロマトグラフィー処理す  
ることにより精製して淡黄褐色の固形物として  
標記化合物(0.23g)を得る。融点93~75°で  
軟化。

質量スペクトルは、 $M^+364$ (基ピーク231)  
を示す。

$C_{13}H_{11}F_3N_2O_3S_2$  は、364の分子量を必要とす  
る。

例 12

ベンジル4-(3-アセチルチオ-1-オキソ  
プロピル)-5,6-ジヒドロ-1-メチル-2  
-フェニル-4H-1,3,4-トリアジン-5-  
カルボキシレート

(a) ベンジル5,6-ジヒドロ-1-メチル-2  
-フェニル-4H-1,3,4-トリアジン-

雰囲気下で乾燥トルエン(30ml)中で20時  
間一緒に攪拌する。ジエチルエーテルを加えそ  
して固形物を除去しそしてジエチルエーテルで  
洗滌する。母液を減圧蒸発させそして得られた  
生成物をエタノールから結晶化せしめて白色の  
固形物として標記c)項生成物(0.9g)を得  
る。

融点120~121°

(d) 2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-  
1-オキソプロピル)-5-(4-(トリ  
フルオロメチル)フェニル)-1,3,4-チ  
アジアゾール-2-カルボン酸

メタノール中の水酸化カリウム(1M、  
4.9ml)を、メタノール(10ml)および水  
(5ml)中の工程(c)からの生成物(0.81g)  
の溶液に加える。混合物を窒素の雰囲気下  
において2時間攪拌する。氷酢酸を加え

5-カルボキシレート

乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中のベ  
ンゼンカルボクスイミジック酸-N-メチルヒ  
ドラジドモノヒドロイオダイド(0.43g)お  
よびベンゼン(2.5ml)中のベンジル2-プロ  
モ-プロブ-2-エノエート(0.41g)を別に  
冷却しそして窒素の雰囲気下で一緒に攪拌する。  
ジメチルホルムアミド(5ml)中の1,5-ジア  
ザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン(0.4ml)  
の溶液を徐々に加えそして混合物を0°で更に20  
分間攪拌する。酢酸エチル(100ml)を加えそ  
して混合物を塩水(30ml)で洗滌しそして硫  
酸マグネシウム上で乾燥する。溶剤を減圧下で  
除去してオレンジ色の油状物として標記a)項生  
成物(0.46g)を得る。

質量スペクトルは $M^+309$ (基ピーク91)  
を示す。

速原子衝撃質量スペクトルは $M^+310$ (基ピーク91)を示す。

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ は309の分子量を必要とする。

(b) ベンジル4-[3-アセチルチオ-1-オキソプロピル]-5,6-ジヒドロ-1-メチル-2-フェニル-4H-1,3,4-トリアジン-5-カルボキシレート

3-アセチルチオプロパノイルクロライド(0.25g)、ポリ(4-ビニルピリジン)(0.4g)および工程(a)からの生成物を、窒素の雰囲気下乾燥トルエン(20ml)中で一緒に24時間撹拌する。ジエチルエーテル(20ml)を加えて固形物を除去しそしてジエチルエーテルで洗滌する。溶液を減圧下で蒸発させる。得られた油状物を、溶離剤として酢酸エチル10%/石油エーテル90%を使用してフラッシュクロマトグラフィー処理によつて精製してこはく色

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	48.22	7.80	9.93	7.57
実験値:	48.37	7.99	9.42	7.2

#### 例 1 4

5- $\alpha$ -ブチル-3-[N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸

融点67~69°

$C_{17}H_{29}N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	51.52	7.58	10.61	8.08
実験値:	51.44	7.52	10.38	7.79

#### 例 1 5

5- $\alpha$ -ブチル-3-[N-(1-(R)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)

の油状物として標記化合物(0.11g)を得る。

質量スペクトルは、 $M^+439$ (基ピーク93)を示す。

$C_{23}H_{28}N_3O_5S$ は、439の分子量を必要とする。

NMR, CDC $_3$   $\delta$ : 1.84(s, 3H), 2.31(s), 2.35-3.35(m), 4.41(m, 1H), 5.15(m), 7.08-7.51(m)

例6に記載した方法によつて次の化合物を適当な出発物質から製造した。

#### 例 1 3

5- $\alpha$ -ブチル-3-[N-(1-(S)-エトキシカルボニルブチル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾール-2-(R)-カルボン酸

融点67~69°

$C_{17}H_{29}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ に対する元素分析値

-カルボン酸

融点124-125°

$C_{17}H_{29}N_3O_5S$ に対する元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値:	52.71	7.49	10.85	8.27
実験値:	52.46	7.63	10.77	8.07

例5の方法によつて(適当な出発物質を使用して)次の化合物を製造した。

#### 例 1 6

3-[N-(1-(S)-カルボキシ-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]-2,3-ジヒドロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール-2-(S)-カルボン酸

融点151°で軟化、165-170°で分解。

速原子衝撃質量スペクトルは、 $M^+442$ (基ピーク91)を示す。

$C_{22}H_{23}N_3O_5S$ は441の分子量を必要とする。

## 例 17

5 - *l* - プチル - 3 - [ N - ( 1 - (S) - カルボキシ - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 161°で軟化、179-184°で分解。

速原子衝撃質量スペクトルは  $M^+$  422 (基ピーク 91) を示す。

$C_{20}H_{27}N_3O_5S$  は 421 の分子量を必要とする。

## 例 18

5 - *l* - プチル - 3 - [ N - ( 1 - (S) - カルボキシプチル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 156~159°

例 4 の方法によつて ( 適当な出発物質を使用して ) 次の化合物を製造した。

## 例 22

3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - メチル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 161~162°

## 例 23

5 - *l* - プチル - 3 - [ N<sup>3</sup> - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - リシル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸塩酸塩

テトラヒドロフラン ( 20 ml ) および水 ( 20 ml ) 中の 5 - *l* - プチル - 3 - [ N<sup>3</sup> - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - リシル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸 ( 例 4 の方法によつて適当な出発物質を使用することによ

## 例 19

5 - シクロヘキシル - 3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 136~138°

## 例 20

3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

融点 160-163° ( 約 140°で軟化 )

## 例 21

3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 5 - イソプロピル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸

つて製造した 0.97 g ) の溶液を、1 N 塩酸 ( 38 ml ) で処理する。溶剤を蒸発させそして残留物をジクロロメタンおよびトルエンの混合物にとる。溶剤を蒸発によつて除去して白色の固体として標記生成物 ( 0.9 g ) を得る。

質量スペクトル ( FAB ) は  $M^+$  507 ( 基ピーク 84 ) を示す。

$C_{28}H_{38}N_4O_5S$  は 506 の分子量を必要とする。

## 例 24

5 - *l* - プチル - 3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル ) - L - アラニル ] - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (R) - カルボン酸

例 4 の工程 (d) の方法によつて例 4 の工程 (b) の生成物から製造した。融点 60 - 63°

## 例 25

3 - [ N - ( 1 - (S) - エトキシカルボニル - 3

- フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (モルホリン - 4 - イル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸マレイン酸塩

エタノール (25 ml) 中の 3 - [N - (1 - (S) - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル) - L - アラニル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - (モルホリン - 4 - イル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - (S) - カルボン酸 (0.47 g) (例 4 の方法によつて適当な出発物質から製造した) の溶液を、マレイン酸 (0.11 g) で処理する。溶剤を蒸発によつて除去する。残留物をアセトニトリルとともにすりつぶして白色の固体として結晶生成物 (0.31 g) を得る。融点 174 ~ 175°

適当な出発物質を使用して例 3 の方法によつて次の化合物を製造した。

質量スペクトルは  $M^+$  319 (基ピーク 116) を示す。

$C_{11}H_{17}N_3O_4S_2$  は 319 の分子量を必要とする。

#### 例 29

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - 5 - (2 - メチルフエニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

融点 118 ~ 120°

#### 例 30

5 - (フラン - 2 - イル) - 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

融点 105 - 108°

#### 例 31

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カ

#### 例 26

5 - ヒ - プチル - 2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

融点 128°

#### 例 27

2,3 - ジヒドロ - 3 - (3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

融点 164°

#### 例 28

エチル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - メチルアミノ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

融点 102 ~ 103°

ルボキシレート

例 3 の工程 (a) および (b) の方法と類似した方法によつて製造した。生成物はきれいなゴム状物として単離される。

化合物の NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ) は、 $\delta$  7.50 (4H, q, 芳香族 CH), デルタ 2.34 (3H, s, -SC(=O)CH<sub>3</sub>) および デルタ 6.30 (1H, s, 複素環式 CH) において特有のピークを示す。

#### 例 32

ベンジル 3 - (3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル) - 5 - ベンジル - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

適当な出発物質を使用して例 3 の工程 (a) および (b) の方法によつて製造した。生成物は油状物として単離される。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ) は デルタ 6.17 (1H,

8、複素環式CH)において特有のシグナルを示す。

例 3 3

ベンジル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程 (a) および (b) の方法と類似した方法によつて製造した。生成物は油状物として単離される。

NMR スペクトル (CDC<sub>6</sub>) は、デルタ δ10 (1H、8、複素環式 CH) において特有のシグナルを示す。

例 3 4

エチル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 -

物および 3 - アセチルチオプロパノイルクロライドから製造した。融点 107~108°

質量スペクトル (FAB) は <sup>+</sup>M 417 (基ピーク 213) を示す。

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> は 416 の分子量を必要とする。

例 3 5

5 - ( アダマン - 1 - イル ) - 2,3 - ジヒドロ - 3 - ( 3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボン酸

(a) メチル 1 - アダマンタンカルボジチオエート

乾燥ベンゼン中の 1 - アダマンタンカルボン酸クロライド (9.0 g) および 2,4 - ビス - メチルチオ - 1,2,3,4 - ジチアホスフェタン - 2,4 - ジサルファイド (12.9 g) の混合物を、5 時間加熱還流する。溶剤を蒸発させそして残

カルボキシレート

(a) ナフタレン - 2 - カルボチオイック酸ヒドラジド

例 7 の工程 (a)、(b)、(c) および (d) の方法によつて適当な出発物質から製造した。融点 166 - 167°

(b) エチル 2,3 - ジヒドロ - 5 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程 (a) の方法によつて工程 (a) の生成物およびエチルグリオキシレートから製造する。粗生成物は更に精製することなしに使用する。

(c) エチル 3 - ( 3 - アセチルチオ - 1 - オキソプロピル ) - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

例 3 の工程 (b) の方法によつて工程 (b) の粗生成

物をフラツシユクロマトグラフィー処理によつて精製して黄色の固形物として標記 a) 項生成物 (6.2 g) を得る。融点 64.5~66°

(b) アダマンタン - 1 - カルボチオイック酸ヒドラジド

メタノール (50 ml) 中の工程 (a) の生成物 (1 g) の溶液をヒドラジン水和物 (0.3 g) で処理しそして混合物を室温で 1 時間攪拌する。溶剤を蒸発させ、残留物を水とともにすりつぶしそして pH を 7 に調節して白色の固形物として標記 b) 項生成物 (0.8 g) を得る。融点 204~206°

(c) エチル 5 - ( アダマン - 1 - イル ) - 2,3 - ジヒドロ - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - カルボキシレート

工程 (b) の生成物を例 3 の工程 (a) の方法によつてエチルグリオキシレートで処理して油状物と

して標記c)項生成物(1.5g)を得る。

(d) エチル5-(アダマント-1-イル)-  
2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-  
1-オキソプロピル)-1,3,4-チアジア  
ゾール-2-カルボキシレート

工程(c)の粗生成物を例3の工程(b)の方法によ  
つて3-アセチルチオプロパノイルクロライド  
で処理して油状物として標記d)項生成物を得る。

質量スペクトル(FAB)は $M^+425$ (基ピー  
ク221)を示す。

$C_{20}H_{23}N_2O_4S_2$ は424の分子量を必要とする。

(e) 5-(アダマント-1-イル)-2,3-ジ  
ヒドロ-3-(3-メルカプト-1-オキ  
ソプロピル)-1,3,4-チアジアゾール-  
2-カルボン酸

工程(d)の生成物を例3の工程(c)の方法によ  
つて水酸化カリウムで処理して白色の固形物とし

残留物をエーテルとともにすりつぶして白色  
の固体として標記化合物(0.5g)を得る。

融点150~153°

適当な出発物質を使用して例36の方法によ  
つて次の化合物を製造した。

#### 例 37

5-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-3-  
(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-  
1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸ジシ  
クロヘキシルアミン塩

融点174~176°

#### 例 38

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-  
オキソプロピル)-5-メチルチオ-1,3,4-  
チアジアゾール-2-カルボン酸ジシクロヘキ  
シルアミン塩

融点150~153°

て標記生成物を得る。融点183~184°

質量スペクトル(FAB)は、 $M^+355$ (基ピ  
ーク221)を示す。

$C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ は354の分子量を必要とする。

#### 例 36

2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-1-  
オキソプロピル)-5-メチル-1,3,4-チア  
ジアゾール-2-カルボン酸ジシクロヘキシル  
アミン塩

エーテル(10ml)中のジシクロヘキシルア  
ミン(0.5ml)の溶液を、エーテル(20ml)  
中の2,3-ジヒドロ-3-(3-メルカプト-  
1-オキソプロピル)-5-メチル-1,3,4-  
チアジアゾール-2-カルボン酸(0.5g)  
(例3の方法によつて適当な出発物質から製造  
した)の溶液に加える。溶剤を蒸発によつて除  
去する。

#### 例 39

ベンジル3-[N-(1-(S)-エトキシカルボ  
ニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル]  
-2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,3,4-  
チアジアゾール-2-(S)-カルボキシレート

例1の方法と同様な方法によつて適当な出発  
物質から製造した。生成物はきれいなゴム状物  
として単離される。

化合物のNMRスペクトルは、デルタ2.55  
(3H、s、 $-SCH_3$ )および6.32(1H、s、複素環  
式CH)において特有のシグナルを示す。

#### 例 A

アンギオテンシン変換酵素の阻害剤の試験管内  
試験

この方法は、放射性基質(グリシン-1- $^{14}C$ )  
-ヒプリル-L-ヒスチジル-L-ロイシン  
(HHL)を使用する以外はクシユマンおよびテ

ユングの方法(1971年)に基くものである。この基質の加水分解は、放出された( $^{14}\text{C}$ ) - 馬尿酸の液体シンチレーション計数によつて測定できる。ウサギの肝アセトン粉末(シグマ)の抽出液を $37^\circ$ で30分培養することによつて2mM HHLを加水分解し次で反応混合物を酸性にそして酢酸エチルで( $^{14}\text{C}$ )ヒプレートを抽出する。

阻害剤をはじめに0.01mMで試験しそしてもし活性が見出された場合はより低濃度で再試験を行い $\text{IC}_{50}$ を測定する。酵素活性に影響を与えることなしに1%の最終濃度のジメチルスルホキシドを溶解助剤として使用することができる。特に関心のある化合物を広範囲な基質および阻害剤濃度で検討して阻害の型を測定しそしてまたACEに対する特異性を確立するために他の酵素例えばカルボキシペプチダーゼAに対し

て試験する。

#### 例 B

抗高血圧効果を、オカモト品種の非麻酔自然発症高血圧ラット(SHR)において検討する。化合物を投与する1時間前および化合物の経口的服用(投与量範囲0.1~100mg/Kg P.O.)後1、3、5および24時間後に、電気的血圧計を使用するテールカフ法(tail cuff method)によつて収縮血圧および心拍数を測定する。それぞれのパラメーターの変化を予備処理した対照値に関して測定する。

#### 例 C

	%W/W	範囲 %W/W
式(I)の化合物	5	1-20
微結晶性セルロース	50	10-80
噴霧乾燥ラクトース	37.75	10-80
ステアリン酸マグネシウム	1	0.25-2

この処方物は、顆粒となしそして次に圧縮して錠剤にすることができる。このようにする代りに、顆粒をゼラチンカプセルに充填することもできる。

コロイド状二酸化珪素	0.25	0.1-1
交叉結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース	3	1-5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(被覆)	3	1-5

この処方物は、直接圧縮錠剤にすることができるかまたは圧縮または被覆することなしにゼラチンカプセルに充填することもできる。

#### 例 D

	%W/W	範囲 %W/W
式(I)の化合物	5	1-20
微結晶性セルロース	50	10-80
ラクトース	35.75	10-80
ポリビニルピロリドン	2	1-5
ステアリン酸マグネシウム	1	0.25-2
コロイド状二酸化珪素	0.25	0.1-1
交叉結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース	3	1-5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(被覆)	3	1-5

特許出願人 ファイソンス・ビーエルシー

代理人 弁理士 高 木 千 嘉

外 2 名

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

A 61 K	31/54	
C 07 D	253/06	6664-4C
	285/16	7330-4C
	417/04	7431-4C
// C 12 N	9/99	7421-4B
(C 07 D	417/04	
	213:00	7138-4C
	285:00)	
(C 07 D	417/04	
	285:00	
	307:00)	

⑦発明者 ジョン・デイクソン

イギリス国レスターシャー州ニアーメルトンモウブレイ。  
グレイトダルビー。メインストリート。チャーチファーン  
ハウス (番地なし)

## 手続補正書

## 1. 補正の内容

昭和61年11月19日

特許庁長官 黒田明雄 殿

## 1. 事件の表示

昭和61年特許願第201875号

## 2. 発明の名称

複素環式カルボン酸誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 イギリス国イプスウィッチ。プリンセスストリート。  
ファイソンハウス (番地なし)

名称 ファイソンズ・ビーエルシー

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地 (相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高木千嘉



(外2名)

## 5. 補正命令の日付 (自発)

## 6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

- 1) 第40頁下から第3行の「メトキシ」を削除する。
- 2) 第72頁下から第3行の「トリフルオロメチル」を「トリフルオロメタン」に補正する。
- 3) 第95頁第3行の「ベンジルグリオキサレート」を「ベンジルグリオキシレート」に補正する。
- 4) 第97頁第5行の「融点93~75°」を「融点93~95°」に補正する。
- 5) 第104頁末行に「融点151~152°」を加入する。

以上



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**